

# Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи

Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России  
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8, корп. 4

В статье представлен обзор данных о состоянии вопроса изучения микробиоты и микробиома кожи в помощью современных генетических исследований. Представлен анализ сведений о микрофлоре здоровой кожи, а также у пациентов с акне, себорейным дерматитом, розацеа, atopическим дерматитом. Изложены представления о взаимодействии микроорганизмов кожи с системой врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии. Намечены перспективы применения знаний о микробиоме в дерматологии и косметологии.

Ключевые слова: **микробиота кожи, метабеномный анализ, секвенирование, atopический дерматит, акне, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.**

Контактная информация: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru). Вестник дерматологии и венерологии 2016; (3): 102—109.

# Microbiome: a new era in normal and pathological changes skin studies

E.R. Araviiskaia, E.V. Sokolovskiy

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg  
Lev Tolstoy str., 6/8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

The paper contains review of studies on microbiota and cutaneous microbiome using modern techniques of methagenomic analysis. The existing data on microflora of normal skin and among the patients with acne, seborrhoeic dermatitis, rosacea atopic dermatitis are consequently analyzed. The interaction between microbiome and innate/adaptive immunity is presented. The perspectives of knowledge on microbiome both in dermatology and cosmetology are pointed out.

Key words: **skin microbiota, methagenomic analysis, sequencing, acne, seborrhoeic dermatitis, rosacea, atopic dermatitis, innate immunity, adaptive immunity.**

Corresponding author: [s40@mail.ru](mailto:s40@mail.ru). Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 3: 102—109.

■ Кожа представляет собой сложный и полифункциональный орган, в котором существуют не только межклеточные взаимодействия, но и сложные кооперации между клетками и микроорганизмами, находящимися на ее поверхности.

Микроорганизмы на коже были всегда в фокусе внимания специалистов в области дерматологии. Детально изучался их состав, особенности колонизации, влияние на физиологические функции кожи и развитие различных дерматозов [1]. При этом исследователи ориентировались на стандартные микробиологические методики, включающие посев на различные питательные среды и микроскопию.

Благодаря недавним достижениям в области генетических исследований современная дерматология обогатилась новыми высокоинформативными методиками, позволяющими детально проанализировать многообразие бактерий, грибов и вирусов, обитающих на коже и ее придатках. Обнаружена четкая взаимосвязь между микроорганизмами и факторами, обуславливающими врожденный и адаптивный иммунный ответ в коже в норме и при патологии [2]. Эти сведения существенно расширили представления специалистов о патогенезе таких заболеваний, как атопический дерматит, акне и другие воспалительные дерматозы.

В настоящем обзоре последовательно изложены современные представления о совокупности микроорганизмов кожи, их разнообразии, взаимодействии с представителями иммунной системы в нормальной коже, а также при различных состояниях и заболеваниях.

### Исторический аспект и терминология

Впервые микроорганизмы на поверхности кожи наблюдал нидерландский натуралист, конструктор микроскопов, член Лондонского королевского общества Антони ван Левенгук (Antoni van Leeuwenhoek, Thonius Philips van Leeuwenhoek, 1632—1723). Именно он благодаря использованию изобретенного им микроскопа описал простейших, эритроциты, эпидермис кожи, сперматозоиды. В 1683 г. им были охарактеризованы бактерии с поверхности кожного покрова, названные *animacules* [3]. Микробиоту человека в дерматологии стали подробно изучать начиная с 50-х годов прошлого столетия после модификации А. Кligman ряда культуральных методик [4].

В 2000 г. Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg, 1925—2008), лауреат Нобелевской премии, предложил термин «микробиом человека», объединяющий микроорганизмы во всем теле [5]. К настоящему времени известно, что количество микробных клеток превышает количество собственных клеток человека в 10 раз, а количество генов обитающих у человека микроорганизмов превышает количество генов человека в 100 раз [6]. В основном современные исследования касаются бактерий и в меньшей степени — гри-

бов и вирусов. Ряд авторов стали использовать термин «виром», объединяющий генетическое многообразие вирусов в том или ином органе [7].

При описании микроорганизмов специалисты в настоящее время оперируют понятиями «микробиота» и «микробиом». Современному дерматологу важно понимать некоторые терминологические аспекты. Так, под термином «микробиота» понимают исторически сложившееся многообразие микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов) во всем макроорганизме, включая кожу, слизистые оболочки полостей рта, носа, дыхательных путей и др. [8]. В то же время существующий термин «микробиом» обозначает совокупность микроорганизмов, объединенных одним органом или анатомической зоной. Таким образом, говоря о микробиоте кожи и ее придатков, используют понятие микробиом, подразумевая комплекс микроорганизмов, участвующих в сложном диалоге между кожей и внешней средой.

Существует большое количество исследований, посвященных состоянию микробиома толстой кишки и его влиянию на развитие патологических изменений не только в желудочно-кишечном тракте, но и в эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой и других системах [9]. Следует подчеркнуть, что основу подобных современных работ составили исследования еще одного нобелевского лауреата, И. И. Мечникова, продемонстрировавшего еще в начале XX века роль болгарской молочнокислой палочки в профилактике старения организма [10]. Работы последних десятилетий показали роль микробных сообществ кишечника в препятствии развития острых и хронических инфекционных заболеваний кожи, а также в темпах выздоровления и появления возрастных изменений кожи [11, 12].

В ряде современных работ показана также взаимосвязь состава микробиома слизистой оболочки ротовой полости с развитием кариеса, что является важным для стоматологии [13]. Микробиом кожи стали изучать не так давно, однако дерматология существенно обогатилась новыми и перспективными данными.

### Особенности изучения микробиома

До недавнего времени с целью изучения микроорганизмов кожи использовали культуральный метод, дающий до 10% погрешностей из-за сложностей выделения одновременно всех микроорганизмов [1].

Современные технологии метагеномного анализа позволяют идентифицировать специфическую для каждого микроорганизма (некультивированного и культивированного) последовательность ДНК или РНК (16S-рибосомальная РНК). В зависимости от способа забора материала для генетического исследования существует возможность получить информацию о микробном составе не только с поверхности кожи, но и с более глубоких слоев. Используют различные

способы: смыв, соскоб и/или страйпинг при помощи адгезивной ленты (D-squame), а также пункционную биопсию. Техника смыва дает возможность собрать всю резидентную микрофлору, но только с поверхности рогового слоя. Соскоб и выделение материала с помощью адгезивной ленты позволяют получить материал из рогового и зернистого слоев, а также верхних частей волосяных фолликулов. С помощью инвазивной методики пункционной биопсии возможно изучение микробных агентов и в глубоких слоях эпидермиса, и в дерме, и внутри сальных желез [14—16].

### Микробиом и нормальная кожа

Благодаря усилиям ученых в области микробиологии и дерматологии и на основании данных генетических исследований удалось описать на коже основные таксономические ранги микроорганизмов, или филы (phyla). Внутри филы выделены также роды (genera) и виды (species). В 2008 г. E. Grice и соавт. детально охарактеризовали разнообразие микробиома кожи здорового взрослого человека. Обнаружено 19 основных фил, а преобладающими были *Actinobacteria* (52%), *Firmicutes* (24%), *Proteobacteria* (17%) и *Bacteroidetes* (7%) [17]. Разнообразие состава микрофлоры кожи и ее вариабельность подтверждены также в исследовании E. Grice и соавт. (2009). Авторам удалось выявить с помощью рПНК 16S фило-типирования из образцов с 20 различных участков кожи от 10 здоровых добровольцев 19 фил и 205 родов [18].

К настоящему моменту выявлено, что преобладающими бактериями на коже человека являются такие, относящиеся к родам *Staphylococcus*, *Propionibacterium* и *Corynebacterium*, а в меньшей степени присутствуют *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Brevibacterium*, *Acinetobacterium* и *Pseudomonas* [2]. При этом удалось выявить топографическое разнообразие микроорганизмов. Выяснили, что разновидности *Propionibacterium* и *Staphylococcus* доминируют на участках кожи, характеризующихся большей продукцией кожного сала (складки крыльев носа, наружный слуховой проход, кожа затылка). На более влажных участках, таких как области подмышечных впадин, пупка, стопы, межпальцевые переходные и паховые складки, преобладали разновидности рода *Corynebacterium*, там же выявлены и представители рода *Staphylococcus*. На участках сухой кожи, таких как ладони, предплечья, ягодичы, документирована смешанная популяция бактерий, включающая в основном роды *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Enhydrobacter* и *Streptococcus* [16, 18].

Дополнительные исследования продемонстрировали, что физиологически сопоставимые места у разных субъектов населены подобными микробными сообществами, например влажные подмышечные впадины

и подколенные ямки имеют схожий микробный состав. В то же время микроорганизмы, пересаженные из одной среды обитания в другую, например с поверхности языка на кожу лба, не способны колонизировать новую территорию или изменить существующее в этой области микробное сообщество [18].

В мировой литературе накоплены сведения о зависимости состава микробиома от пола и возраста, особенностей климата и географического расположения, питания, профессии, стиля жизни и особенностей личной гигиены. Показано, что количество микроорганизмов на коже у здорового человека постоянно меняется и зависит от сезона, достигая максимума зимой и минимальных значений — летом [1, 19, 20]. Изучен даже состав микрофлоры спортивного инвентаря, предметов бытового обихода и др. [21]. В судебной медицине описана методика метагеномного анализа микробиоты поверхности мобильных телефонов, результаты которого могут быть доказательством принадлежности мобильного телефона конкретному лицу [22].

В целом микробиом здоровой кожи подразделяют в настоящее время на две группы, причем эти микроорганизмы не являются патогенными в здоровой коже:

- резидентные микробы, или так называемая стержневая микробиота (the core microbiota), — в большей или меньшей степени постоянная популяция микроорганизмов, которая способна самостоятельно пополняться после любых повреждений кожи. Именно эти микробы считают комменсалами;
- переходные микробы, или «туристы» (the tourists), — не колонизируют кожу постоянно, попадают из окружающей среды. Могут находиться на коже от нескольких часов до нескольких дней [1, 23].

Важно отметить, что до настоящего времени исследования микробиоты были сфокусированы в основном на бактериях. Однако представляется важным изучение роли и других микроорганизмов, населяющих кожу. Метагеномные методики способны идентифицировать грибы, например, рода *Malassezia*, колонизирующие большинство частей тела, а в особенности — волосистую часть головы. Обнаружено, что у здоровых лиц распределение *Malassezia* на коже зависит от пола и времени года [24]. Представляют интерес недавние исследования грибковой микробиоты у астронавтов, пребывавших в течение полугода на космической станции. Авторы выявили нарастание колонизации *Malassezia* в образцах, взятых с кожи щеки и груди, преобладание *M. restricta*, *M. globosa* и *M. sympodialis*, а также изменение соотношения указанных грибов. В условиях биологически изолированного пространства зарегистрирована также персистенция нового необычного гриба — дрожжеподобного аскомицета *Cyberlindnera jadinii* [25]. Известно также, что менее изучены к настоящему времени клещи рода *Demodex* и вирусы [6, 26].

Таким образом, новые генетические исследования микроорганизмов позволяют идентифицировать, охарактеризовать и оценить истинное многообразие каждой бактериальной операционной таксономической единицы (bacterial operational taxonomic unit, OTU) в конкретном клиническом образце [1, 26, 27]. С помощью указанной технологии возможно с успехом сопоставить бактериальный ландшафт с различных участков непораженной и пораженной кожи, оценить его динамику на фоне проводимого лечения. Вместе с тем эти методы не позволяют дифференцировать материал от живых и мертвых микроорганизмов, а также всецело оценить взаимоотношения между микробными клетками и клетками хозяина [16, 17, 28].

### Роль микробиома кожи

Микрофлора кожи играет важную роль в поддержании гомеостаза и в состоянии местного иммунитета. Представляют большой интерес онтогенетические данные по формированию микробиома кожи после рождения и на протяжении жизни. Известно, что кожа плода стерильна. Вскоре после рождения кожа ребенка быстро колонизируется микроорганизмами матери. Отмечено, что эта флора не характеризуется многообразием и зависит от способа рождения. Так, при естественном рождении через родовые пути микрофлора кожи новорожденного будет идентична влагалищной микрофлоре: будут присутствовать виды *Lactobacillus*, *Prevotella* и/или *Sneathia*. Вместе с тем при рождении путем кесарева сечения колонизация кожи новорожденного будет идентична таковой кожи живота (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* spp.). Процесс колонизации кожи в раннем неонатальном периоде необходим для развития иммунной толерантности к комменсальным микробам [29, 30]. Именно в это время отмечено существенное повышение уровня высокоактивированных регуляторных Т-лимфоцитов в коже ребенка. В свою очередь, показано, что подавление данных Т-клеток приводит к исчезновению толерантности новорожденного к комменсалам. Этот факт подтверждает, что микробиом кожи играет важную роль в развитии адаптивного иммунного ответа. Колонизация кожи непатогенными микроорганизмами продолжается и во время кормления грудью [31]. В первые месяцы жизни микроорганизмы из внешней среды начинают заселять кожу, волосистую часть головы, складки, выстраивая нормальные «взаимоотношения» с клетками хозяина. К взрослому возрасту устанавливается тонкий баланс между микробиотой и клетками кожи. Кератиноциты постоянно «считывают» разновидность микробиоты через особую систему распознавания рецепторов — pattern recognition receptors (PRR), к которым относят и Toll-подобные рецепторы (TLR). Активация последних приводит к синтезу антимикробных пептидов, цитокинов, хемокинов. Так происходит активация факторов вро-

жденного иммунитета [32—34]. Кроме того, специфические компоненты микробиоты, а также их метаболиты вызывают селективную активацию различных субпопуляций Т-лимфоцитов как в норме, так и при патологии [35].

Микробиом здоровой кожи влияет на патогенные микроорганизмы. Продемонстрировано, что *S. epidermidis* способен индуцировать продукцию антимикробных пептидов,  $\beta$ -дефенсинов 2 и 3, которые принимают участие в защите от патогенного *S. aureus*, а также опосредованную через тучные клетки противовирусную активность [36—38]. Аналогичные способности к подавлению колонизации золотистого стафилококка и *S. pyogenes* зарегистрированы у *P. acnes* [39]. Показана также супрессивная активность эпидермального стафилококка в отношении воспалительной реакции во время заживления ран и стимуляция дифференцировки Т-клеток [11]. С другой стороны, клетки Лангерганса, подготовленные представителями микробиоты, приобретают способность к активации наивных Т-клеток и индукции Th17. Следствием этого процесса является синтез антимикробных пептидов. Так, комменсалы, участвуя в комплексном диалоге совместно с системой врожденного и адаптивного иммунного ответа, вносят свой вклад в защиту кожи от патогенных микроорганизмов [40, 41].

### Состояние микробиома кожи при различных дерматозах

Обширные сведения о состоянии микробиома здоровой кожи позволили сделать заключение, что детализация состава микробиома в области сальных желез в норме и при патологии может пролить свет на патогенез акне, себорейного дерматита (СД) и розацеа. Особенности микробиома сухой кожи могут быть базисом для изучения патогенеза псориаза, а участков с повышенной влажностью — для изучения патогенеза атопического дерматита (АД) [15, 17].

Метагеномные исследования пропионобактерий у здоровых и больных акне позволили выявить пять фило типов: IA, IB, IC, II и III. К настоящему моменту очевидной взаимосвязи между фило типами и характером течения акне не обнаружено. Вместе с тем только фило тип IC ассоциирован с этим дерматозом, а фило тип III отсутствовал у пациентов с акне [42]. Полученные данные перспективны, так как могут лечь в основу создания новых препаратов, воздействующих селективно на определенный фило тип, что важно при сложившейся в настоящее время ситуации роста антибиотикорезистентности [43]. С другой стороны, избирательное воздействие на фило тип пропионобактерий может быть значимым у пациентов, составляющих группы риска по развитию тяжелых акне. К таким относят лиц с отягощенной наследственностью, ранней центрофациальной комедональной формой, ранней выраженной себореей и другими признака-

ми [44]. Показано также, что особенности метаболизма хозяина могут повлиять на экспрессию патогенных свойств возбудителя. Недавние транскриптомные исследования продемонстрировали, что добавление витамина B<sub>12</sub> к *P. acnes in vitro* приводит к повышенной продукции ими порфиринов, вовлеченных в патогенез воспалительной реакции [45]. Этот факт может быть положен в том числе в основу понимания генеза некоторых медикаментозных угрей.

Изучение дрожжеподобных грибов рода *Malassezia* показало, что существует по крайней мере 14 различных их видов и большинство из них может быть идентифицировано только с использованием молекулярно-биологических техник [23, 46]. Известно, что дрожжеподобные грибы *Malassezia* способны активировать Toll-подобные рецепторы (TLR2) в коже, а в результате такой активации запускается продукция антимикробных пептидов. Это является базисом для развития хронического воспаления при себорейном дерматите. Филогенетический анализ этих грибов у больных СД и здоровых лиц, проведенный в Бразилии, показал, что существует три группы последовательностей генов, которые не встречаются в ранее описанных фило типах *Malassezia*, что может указывать на возможность обнаружения новых фило типов этого гриба в дальнейшем. К настоящему моменту не выявлено достоверных особенностей распределения фило типов *Malassezia* у здоровых лиц и больных СД. Вместе с тем у пациентов с тяжелым течением СД обнаружено преобладание *M. globosa* в очагах на коже туловища по сравнению с другими локализациями, что позволяет думать о патогенетической роли именно этого вида гриба при тяжелом течении болезни [46]. Полученные сведения могут быть положены в основу создания новых средств для лечения СД. Это является весьма актуальным в связи с последними данными о том, что различные виды *Malassezia* имеют весьма вариативную чувствительность к препаратам первой линии, в частности к кетоконазолу [47].

Что касается роли микроорганизмов в патогенезе розацеа, то обсуждалось участие *Helicobacter pylori* (в желудочно-кишечном тракте), *Demodex folliculorum*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus oleronius* (в коже) и других микроорганизмов в развитии этого дерматоза [48–51]. К настоящему моменту не выявлено единственного и основного микроорганизма, играющего решающую роль. Вместе с тем известно, что при розацеа имеет место активация врожденного иммунитета, принимающего участие в защите от микроорганизмов. Именно гиперэкспрессия TLR2 приводит к повышенной активности антимикробных пептидов и калликреина-5, которые рассматривают как важные звенья патогенеза этого дерматоза [52]. Некоторые современные лекарственные препараты и средства для базового ухода направлены именно на эти звенья [53]. Более того, недавние исследования подтвердили

ранее обсуждаемую патогенетическую роль состояния микрофлоры желудочно-кишечного тракта. У больных с розацеа выявлен повышенный рост микроорганизмов в двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишках (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO), а его подавление позитивно влияло на состояние кожи. При этом SIBO-негативные пациенты не отвечали адекватно на стандартную антибиотикотерапию розацеа [54]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования состояния микробиомов как кожи, так и кишечника.

Известно, что колонизация *S. aureus* значима в патогенезе АД. Метагеномные исследования подтвердили преобладание *S. aureus* и ассоциацию его с обострениями заболевания. Негативная роль этого патогенного микроорганизма связана с его протеолитической активностью и способностью нарушать многокомпонентную систему кожного барьера, а также активацию Т-клеток, стимуляцию дегрануляции базофилов, тучных клеток и продукции IgE [55]. Показано также, что при АД исчезает генетическое разнообразие микробиома [56]. В случае преимущественного поражения волосистой части головы и шеи при обострении АД (так называемый head-neck тип) рассматривают ведущую роль аллергенов *Malassezia* [57]. Многообещающими являются также данные о превентивной роли пробиотиков, влияющих на состав микробиома кишечника, подтверждающие взаимосвязь кишечной микрофлоры и состояния кожи [58].

Комменсальные микроорганизмы кожи осуществляют свой эффект, влияя на активность ряда антимикробных пептидов и опосредованно усиливая активность ИЛ-1. Имеются единичные данные о повышении активности кателицидина LL-37 и β-дефенсинов 2 и 3 при псориазе. Считают, что указанные антимикробные пептиды имеют мощный провоспалительный потенциал при псориазе. Полученные данные наряду с участием ИЛ-1 в патогенезе псориаза указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении [59].

В настоящее время предпринимаются успешные попытки создания наружных средств, воздействующих на состояние микробиома при различных дерматозах. Появились средства для ухода за кожей, включающие лизат пробиотических бактерий, населяющих термальные источники (*Vitreoscilla filiformis*, *Aquaphilus dolomiae* и др.). В частности, ученые обратили внимание на *Vitreoscilla filiformis* — граммотрицательную протеобактерию, обнаруженную в термальной воде еще в 1951 г. Изучение ее биологических свойств показало, что в бактерии синтезируется особый тип гемоглобина — витреоглобин (VHb). Показана его роль в стимуляции клеточного роста, синтезе белка, элиминации оксида азота и др. [60]. Применение лизата *Vitreoscilla filiformis* у пациентов с АД показало уменьшение колонизации *S. aureus*, восстановление баланса микробиома на коже и достоверное уменьшение выраженности симптомов АД. Зарегистрировано достоверное сни-



жение SCORAD-индекса и выраженности зуда у пациентов, получавших наружное средство с особым комплексом — Aqua-Posae Filiformis (термальная вода La Roshe Posay, обогащенная селеном + лизат бактерий *Vitreoscilla filiformis* — Липикар бальзам АП+). За счет нормализации микробиома кожи у таких пациентов отмечалось увеличение продолжительности периодов ремиссии [61]. *Vitreoscilla filiformis* включена также в состав еще одного комплекса — Термального дермабиотика (экстракт бактерий *Vitreoscilla filiformis*, культивированных в термальной воде La Roche-Posay, — крем Кериум DS), применяемого у пациентов с СД. Продемонстрирована активность данного комплекса при СД: уменьшение колонизации *Malassezia*, активация продукции дефенсинов, уменьшение выраженности воспалительной реакции [62].

Представляют интерес также некоторые аспекты изучения запаха тела, в том числе в области подмышечных впадин. Выявлено, что доминирующими бактериями этих зон являются *Corynebacterium* и *Staphylococcus*. Обнаружены некоторые гендерные различия в соотношении указанных бактерий. Так, у лиц мужского пола, в отличие от женщин, абсолютно преобладают *Corynebacteria*. Метагеномные исследования показали ассоциацию запаха пота с преобладанием генотипа АА среди коринебактерий. Сравнительные исследования у индивидуумов, использующих и не использующих дезодоранты, продемонстрировали большее генетическое разнообразие микробиома у тех, кто постоянно использует дезодоранты [63]. Накопленные данные могут успешно использоваться в дальнейшем при создании новых средств личной гигиены, в том числе — дезодорантов.

#### Перспективные исследования

Детальное изучение микробиома кожи и его взаимодействия с факторами врожденного и приобретенного иммунного ответа может быть основой для создания новых препаратов и косметических средств. Примером этого могут быть данные, подтверждающие изменение состояния микробиома у больных сахарным

диабетом, у лиц, получающих лучевую, системную глюкокортикостероидную, иммуносупрессивную и цитостатическую терапию [64]. Дальнейшая детализация этих сведений может быть полезна при создании профильных средств для базового ухода за кожей у таких групп пациентов.

Безусловно, будут продолжены исследования в отношении использования пробиотических бактерий и антимикробных пептидов для создания наружных препаратов. В частности, существуют работы, показывающие эффективность *in vitro* сукциновой кислоты (succinic acid), продукта ферментации *S. epidermidis*, а также антимикробных пептидов гранулизына, индолицидин-омиганана и кателицидина-BF в отношении *P. acnes* [65—67]. Аппликации пробиотика *Lactobacillus plantarum* у 29 пациентов с акне привели к снижению количества воспалительных и невоспалительных элементов [68].

Перспективны также исследования в косметологии, направленные на создание новых косметических средств. Например, известно, что сапрофитный микроорганизм *S. epidermidis* принимает участие в физиологических процессах в здоровой коже. Описаны его антиоксидантные свойства, показана способность к синтезу супероксид-дисмутазы. В процессе метаболизма эпидермальный стрептококк выделяет глицерин и некоторые органические кислоты, влияющие на нормальную увлажненность кожи. В пилотном исследовании Y. Nodake и соавт. подтверждена роль *S. epidermidis* в увлажнении кожи. Выявлено существенное увеличение количества липидов рогового слоя эпидермиса, снижение трансэпидермальной потери воды, а также достижение стабильного слабощелочного pH при четырехнедельном использовании геля, содержащего лиофилизированный эпидермальный стафилококк, полученный с кожи самого пациента [69].

В заключение следует еще раз подчеркнуть перспективность исследований, направленных на изучение микробиома кожи как в норме, так и при патологии. ■

## Литература

1. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (3 Pt 2): 933—9.
2. Cogen A.L., Nizet V., Gallo R.L. Skin microbiota: a source of disease or defence? *Br J Dermatol* 2008; 158 (3): 442—55.
3. Pillsbury D.M., Shelley W.B. *Dermatology*. *Annu Rev Med* 1954; 5: 363—88.
4. Williamson P., Kligman A.M. A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J Invest Dermatol* 1965; 45: 498—503.
5. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000; 288 (5464): 287—93.
6. Ladizinski B., McLean R., Lee K.C. et al. The human skin microbiome. *Int J Dermatol* 2014; 53 (9): 1177—9.
7. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., et al. The human microbiome project. *Nature* 2007; 449: 804—10.
8. Consortium H.M.P. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486 (7402): 207—14.
9. Yatsunenkov T., Rey F.E., Manary M.J., et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486 (7402): 222—7.
10. Мечников И.И. Этюды о природе человека. И.И. Мечников; Акад. наук СССР. М: Изд-во Академии наук СССР 1961; 290: ил.
11. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010; 89 (3): 219—29.
12. Ribera Casado J.M. Intestinal microbiota and ageing: A new intervention route? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2016 Mar 3. [Epub ahead of print].

13. Belström D., Paster B.J., Fiehn N.E. et al. Salivary bacterial fingerprints of established oral disease revealed by the Human Oral Microbe Identification using Next Generation Sequencing (HOMINGS) technique. *J Oral Microbiol* 2016; 8: 30170.
14. Updegraff D.M. Methods for determining the distribution of bacteria in the skin. *J Am Oil Chem Soc* 1967; 44 (8): 481—3.
15. Staley J.T., Konopka A. Measurement of in situ activities of nonphotosynthetic microorganisms in aquatic and terrestrial habitats. *Annu Rev Microbiol* 1985; 39: 321—46.
16. Gao Z., Tseng C.H., Pei Z., Blaser M.J. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104 (8): 2927—32.
17. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324 (5931): 1190—2.
18. Grice E.A., Segre J.A. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 2011; 9 (4): 244—53.
19. Staudinger T., Pipal A., Redl B. Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. *J Appl Microbiol* 2011; 110 (6): 1381—9.
20. Longo A.V., Savage A.E., Hewson I., Zamudio K.R. Seasonal and ontogenetic variation of skin microbial communities and relationships to natural disease dynamics in declining amphibians. *R Soc Open Sci* 2015; 2 (7): 140377.
21. Wood M., Gibbons S.M., Lax S. et al. Athletic equipment microbiota are shaped by interactions with human skin. *Microbiome* 2015; 3: 25.
22. Lax S., Hampton-Marcell J.T., Gibbons S.M. et al. Forensic analysis of the microbiome of phones and shoes. *Microbiome* 2015 May 12; 3: 21.
23. Gao Z., Perez-Perez G.I., Chen Y., Blaser M.J. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol* 2010; 48 (10): 3575—81.
24. Akaza N., Akamatsu H., Sasaki Y. et al. Cutaneous *Malassezia* microbiota of healthy subjects differ by sex, body part and season. *Am J Dermatol* 2010; 37 (9): 786—92.
25. Sugita T., Yamazaki T., Makimura K. et al. Comprehensive analysis of the skin fungal microbiota of astronauts during a half-year stay at the International Space Station. *Med Mycol* 2016 Jan 14. pii: myv121. [Epub ahead of print].
26. Grice E.A., Kong H.H., Renaud G., et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res* 2008; 18 (7): 1043—50.
27. Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M. et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009; 326 (5960): 1694—7.
28. Garcia-Garcera M., Garcia-Etxebarria K., Coscolla M. et al. A new method for extracting skin microbes allows metagenomic analysis of whole-deep skin. *PLoS One* 2013; 8 (9): e74914.
29. Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (26): 11971—5.
30. Scharschmidt T.C., Vasquez K.S., Truong H.A. et al. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity* 2015; 43 (5): 1011—21.
31. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med* 2014; 32 (1): 68—73.
32. Kang S.S., Kauls L.S., Gaspari A.A. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 951—83.
33. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449: 564—569.
34. Stecher B., Hardt W.D. The role of microbiota in infectious disease. *Trends Microbiol* 2008; 16 (3): 107—14.
35. Sumaria N., Roediger B., Ng L.G. et al. Cutaneous immunosurveillance by self-renewing dermal gammadelta T cells. *J Exp Med* 2011 Mar 14; 208 (3): 505—18.
36. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A. et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (9): 2211—21.
37. Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J Immunol* 2012; 189 (4): 1551—8.
38. Lai Y., Cogen A.L., Radek K.A., et al. Activation of TLR2 by a small molecule produced by *Staphylococcus epidermidis* increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (9): 2211—21.
39. Shu M., Wang Y., Yu J. et al. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55380.
40. Kang S.S., Kauls L.S., Gaspari A.A. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 951—83.
41. Gallo R.L., Nakatsuji T. Microbial Symbiosis with the Innate Immune Defense System of the Skin. *J Invest Dermatol* 2011; 131 (10): 1974—80.
42. Fitz-Gibbon S., Tomida S., Chiu B.H. et al. *Propionibacterium acnes* Strain Populations in the Human Skin Microbiome Associated with Acne. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (9): 2152—2160.
43. Thiboutot D., Dreno B., Gollnick H. et al. A call to limit antibiotic use in acne. *J Drugs Derm* 2013; 2 (12): 1331—2.
44. Eichenfield L.F., Krakowski A.C., Piggott C. et al. Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acne. *Pediatrics* 2013; 131: 163—186.
45. Kang D., Shi B., Erfe M.C. Vitamine B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Sci Transl Med* 2015; 24 (7): 293.
46. Gupta A.K., Kohli Y., Li A., Faergemann J., Summerbell R.C. In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *Brit J Dermatol* 2000; 142 (4): 58—765.
47. Zani M.B., Soares R.C., Arruda A.C. et al. Ketoconazole does not decrease fungal amount in seborrheic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2016 Feb 27. doi: 10.1111/bjd.14501. [Epub ahead of print].
48. Kendall S.N. Remission of rosacea induced by reduction of gut transit time. *Clin Exp Dermatol* 2004 May; 29 (3): 297—9.
49. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C. Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 474—481.
50. Jarmuda S., O'Reilly N., Zaba R. et al. Potential role of *Demodex* mites and bacteria in the induction of rosacea. *J Med Microbiol* 2012; 61 (Pt 11): 1504—10.
51. Whitfield M., Gunasingam N., Leow L.J. et al. *Staphylococcus epidermidis*: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 49—59.
52. Yamasaki K., Di Nardo A., Bardan A. et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007; 13 (8): 975—980.
53. Deeks E.D. Ivermectin: A Review in Rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16 (5): 447—52.
54. Parodi A., Paolino S., Greco A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Jul; 6 (7): 759—64.
55. Bieber T. Atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22 (2): 125—37.
56. Baviera G., Leoni M.C., Capra L. et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 436921.
57. Kaga M., Sugita T., Nishikawa A. et al. Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses* 2011 Jul; 54 (4): e24—8.
58. Chang Y.S., Trivedi M.K., Jha A. et al. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr* 2016; 170 (3): 236—42.
59. Lande R., Botti E., Jandus C. et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 2014, Dec 3; 5: 5621.
60. Isarankura-Na-Ayudhya C., Panpumthong P., Tangkosakul T. et al. Shedding light on the role of *Vitreoscilla* hemoglobin on cellular catabolic regulation by proteomic analysis. *Int J Biol Sci* 2008; 4 (2): 71—82.

61. Guéniche A., Knaudt B., Schuck E., Volz T., Bastien P., Martin R. et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008; 159 (6): 1357—63.
62. Guéniche A., Cathelineau A.C., Bastien P. et al. *Vitreoscilla filiformis* biomass improves seborrheic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22 (8): 1014—5.
63. Harker M., Carvell A.M., Marti V.P., Riazanskaia S., Functional characterisation of a SNP in the ABCC11 allele—Effects on axillary skin metabolism, odour generation and associated behaviours. *J Dermatol Sci* 2014; 73 (1): 23—30.
64. Muszer M., Noszczyńska M., Kasperkiewicz K., Skurnik M. Human Microbiome: When a Friend Becomes an Enemy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015; 63 (4): 287—98.
65. McInturff J.E. McInturff J.E., Wang S.J., Machleidt T., Granulysin-derived peptides demonstrate antimicrobial and anti-inflammatory effects against *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 2005; 125 (2): 256—263.
66. Melo M.N., Dugourd D., Castanho M.A. Omiganan pentahydrochloride in the front line of clinical applications of antimicrobial peptides. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2006; 1: 201—207.
67. Wang Y., Hong J., Liu X., Yang H. et al. Snake cathelicidin from *Bungarus fasciatus* is a potent peptide antibiotics. *PLoS ONE* 2008; 3 (9): e3217.
68. Muizzuddin N., Maher W., Sullivan M. et al. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci* 2012; 63: 385—95.
69. Nodake Y., Matsumoto S., Miura R. et al. Pilot study on novel skin care method by augmentation with *Staphylococcus epidermidis*, an autologous skin microbe. A blinded randomized clinical trial. *J Dermatol Sci* 2015; 79 (2): 119—26.

---

**об авторах:**

Е.Р. Аравийская — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. академика И.П. Павлова

Е.В. Соколовский — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с клиникой СПбГМУ им. академика И.П. Павлова

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье